Посвящается памяти академика
Д. К. Заболотного

К вопросу о специфическом действии на клетку [1]

Г. Д. Белоновский и *А. С. Эрштейн*

(Из Бактериологического института имени Пастера в Ленинграде)

Одними из наиболее интересных вопросов за последние 30 лет учения об иммунитете были несомненно учения о цитотоксинах и преципитинах, выдвинутые работами Борде (Bordet) и Ф. Я. Чистовича. Интерес к этим вопросам и сейчас не упал, и после классических работ Мечникова, Безредки, Ландштейнера (Landsteiner), Эрлиха (Ehrlich), Метальникова и многих других и до сих пор появляются работы в поисках новых цитотоксических сывороток [например работы Гайера, Келера (Guyer, Köhler) и др.]. Причина этого интереса понятна. Бактериологи и иммунологи увидели, что клетка, как и любая белковая жидкость организма, может служить таким же антигеном, как и бактерия, и следовательно законы иммунитета являются общими биологическими законами. Кроме того понятно попутно выдвинулись и другие стороны вопроса, даже практического направления; это направление впервые провозвещенное Мечниковым, непосредственно вытекало из вопроса о „цитотоксинах". Но направление это менее всего получило развитие во-первых потому, что специфичность цитотоксических сывороток оказалась не полной, во вторых, вероятно, потому, что вопрос о специфических сыворотках даже в отношении бактериальных токсинов, за очень небольшими исключениями, уперся в стену невозможности практического осуществления. В отношении интересующего нас вопроса, в связи с тем, что открытие цитотоксических сывороток было логическим следствием вопроса об открытии Берингом (Behring) и Ру (Roux) вообще антитоксических сывороток, был совершен логический перескок: вместо обследования непосредственного влияния клеток и их продуктов на клетки же занялись исследованием действия на организм сывороток, полученных при участии этих антигенов. И в этом отношении, как впрочем бывает и в других случаях, жизнь значительно опередила науку: несмотря на значительное, даже часто повседневное распространение органотерапии, опотерапии, а затем и развитие эндокринологии, непосредственное научно-экспериментальное изучение специфического действия органов, их экстрактов и дериватов на клетки органов же значительно запоздало, и лишь в сравни-

[1] Работа доложена в заседании Ленинградского биологического общества при Академии наук 9 февраля 1930 г. и в заседании научной конференции Бактериологического института имени Пастера, посвященной памяти академика Д. К. Заболотного, 16-го июня 1930 г.

тельно недавнее время выясняются определенные направления в этом отношении.

Эти направления созданы учением проф Миагава (Miyagawa) о „прямом действии“ (1922), учением проф. Тушнова о „натуральных клеточных ядах“ или о „потенцировании“ организма при помощи „гистолизатов“ (1927) и учением об „органотаксисе“ (Белоновский и Миллер 1927). Эти теории возникли повидимому независимо друг от друга.

Проф. Миагава задается вопросом: какие процессы, помимо действия нервной системы, в организме понуждают органы работать, и нет ли еще иного регулятора, и приходит к ответу, что таким фактором являются продукты клеточного распада органов и тканей. Он высчитывает, что в среднем у взрослого человека в течение суток, отживая свой век, погибает 537 миллиардов эритроцитов, что соответствует приблизительно 107 $см^3$ крови. Одна часть из них идет на образование желчных пигментов, другая же служит моментом, раздражающим деятельность гемопоэтических органов, обусловливающим их функциональную работу при нормальной величине раздражения и различные степени анормального действия (вплоть до анемии) при слишком повышенном или избыточном действии этих продуктов раздражения. То же самое Миагава предполагает и при клетках других органов, как один из факторов, заставляющих нести их обычные функции. „Составные части клеток, погибающих в организме, являются физиологическими раздражителями соответствующих живых клеток и имеют значение для их функции и регенерации“. Эту функцию Миагава называет „ауторегуляцией“ и сравнивает с действием раневых гормонов. Такое же действие получается и при парэнтеральном введении: „if the organ or tissue cells are parenterally injected into the organism, they act upon the homologous tissue or organ cells, and the organ-toxin, corresponding to the injected cells, is generally created in the organism“. „I shall call this action by a specific term direct action“. Это прямое действие может носить или физиологический, нормальный характер, или, при впрыскивании недостаточного количества продуктов распада, характер легкого скоропроходящего раздражения, или, при больших дозах, характер настоящего специфического отравления определенного органа, дериват которого служит для инъекции. [1] Эти положения Миагава обосновывает патологоанатомическими исследованиями своими и своих многочисленных учеников [Оно (Ono), Кодама (Kodama), Кимура (Kimura), Окуно (Okuno), Террада (Terrada), Шибата (Schibata) и др.], произведенными на многочисленных и разнообразных экспериментах, главным же образом — физиологическими экспериментами на

[1] Специфичность в опытах Миагава органная, но не видовая, т. е. для получения воздействия например на печень можно брать экстракт из печени почти любого животного, но непременно из печени, а не из другого органа.

различных животных при инъекции различных доз своих экстрактов. Подробно приготовления экстрактов он не описывает, но можно понять, что эти экстракты получаются простой мацерацией различных органов в физиологическом растворе NaCl или даже в простой стерильной воде при различных температурах. Наиболее подробно описаны физиологические опыты. Кимура получал либо различной степени паренхиматозные нефриты, либо усиление диуретического действия после введения животным различных доз экстракта из почек (наблюдения производились на выведенных мочеточниках). Кодама произвел аналогичное исследование с помощью желчной фистулы на собаках, которым он впрыскивал различные количества экстракта из печени кролика или других животных. Получалось специфическое повышение желчеотделения при небольших дозах (0,01 $см^3$ эмульсии на 1 *кг* веса) и специфические некротические изменения в печени при инъекциях значительных количеств (0,5 *г* эмульсии на 1 *кг* веса собаки). Аналогичные результаты получил Окуно с экстрактами из сердечной мышцы. Это действие выявляется даже при значительном разведении последних (0,125%-й раствор) и в этом случае вызывает значительное ускорение деятельности сердца (к работе приложены кимограммы), даже заставляет вновь биться остановившееся сердце (1% концентрация); крепкие же концентрации сердечного экстракта (30%) вызывают расстройства и торможение деятельности. Действующее начало выдерживает кипячение, растворимо хорошо в воде, плохо в алкоголе, нерастворимо в эфире и хлороформе. По химической природе оно относится к альбуминам. Миагава и его сотрудники приложили этот метод к исследованию целого ряда органов. Так, Миагава, Кимура, Муваи (Muvai) и Террада произвели обследование введения экстрактов из легочной ткани на легочную же ткань (получен целый ряд специфических изменений, вплоть до пневмонии), Террада обследовал действие овариальных экстрактов, Миагава и Ишии (Ishii) — действие экстрактов из центральной нервной системы, Оно исследовал влияние экстрактов из крови на деятельность костного мозга, Вада (Wada) — влияние экстрактов из thymus'а, Шибата — действие экстрактов из зубов и зубной пульпы. Мураи (Murai) — препаратов из клеток слизистых оболочек пищеварительного тракта, причем он мог получить образование язв на слизистых оболочках и т. д.

Работы эти, чрезвычайно интересные, не были объектами проверки какими-либо европейскими авторами, что объясняется вероятно их малой доступностью, так как большинство их напечатано в „Научных трудах Токийского института инфекционных заболеваний", (Япония) [1] органа повидимому очень мало доступного для евро-

[1] Авторы этой работы получили их непосредственно от профессора Миагавы из Японии в виде отдельных оттисков. Работы напечатаны на японском, английском или немецком языках и в большинстве представляют обстоятельные исследования, снабженные фотографиями, рисунками, кимограммами и пр.

пейцев, но они косвенно подтверждаются исследованиями русского ученого, проф. Тушнова.

В общих чертах учение проф. Тушнова сводится к следующему. В органах, в клетках, подобно тому, как в культурах микробов возникают, как результат жизни и деятельности, ядовитые продукты. Этим продуктам Тушнов дает название „натуральных клеточных ядов", в отличие от ядов случайных, действию которых организм может подвергнуться (например бактерийные токсины, алкалоиды и проч.). Натуральные клеточные яды, являясь продуктами диссимиляции клеток и представляя собой высоко молекулярные продукты распада белков, обладают, в смысле их деятельности, специфичностью, т. е. они ядовиты главным образом для того органа, из которого произошли. Тут Тушнов пользуется аналогией между этими „натуральными клеточными ядами" и безредковскими антивирусами. Специфичность последних объясняет по мнению Тушнова идею специфичности первых. Далее Тушнов пользуется законом Арндт-Шульце (Arndt-Schulze): „слабые раздражения усиливают жизнедеятельность клеток, средние — поддерживают, а очень сильные — прекращают". В экспериментах проф. Тушнов получает свои „натуральные клеточные яды" ферментативным расщеплением различных органов и желез до определенной стадии гидролиза белка и при особой химической их обработке. К сожалению, проф. Тушнов очень скупо описывает свою методику и это составляет слабое место его интересных работ. Интерес же его работ — практический, и результаты главным образом построены на применении его лизатов из различных органов в ветеринарной практике путем их парэнтерального, а иногда и энтерального введения.

Таким образом принцип проф. Тушнова отличается от принципа обычной опо- или органотерапии тем, что препараты проф. Тушнова представляют собою высокомолекулярные продукты гидролиза органов, в то время как последние просто вытяжки. Таким образом проф. Тушнов рассчитывает не столько на введение готовых гормонов извне, сколько на увеличение инкреции собственной железы или органа, на повышение функции органа вследствие специфического раздражения. Все эти продукты, „тестолизаты", „овариолизаты", „миолизаты", „маммолизаты", „гемолизаты", испытанные на большом экспериментальном материале, изредка на людях, дали совершенно исключительные практические результаты, открывающие для животноводства чрезвычайно выгодные перспективы: применение например маммолизата, т. е. лизата из молочной железы на коровах и козах (одна инъекции, 3 $см^3$) дает увеличение удоя на 25—88%; повышенное отделение молока продолжалось 4 месяца, причем молоко содержало тот же процент жира, белка и проч. (Овчинников). Применение миолизата дает быстрое нарастание веса у опытных животных, в среднем обгоняющее контрольных животных на 80% (опыты произведены на значительном эксперименталь-

ном материале Сырневым), Сайковичем получены ощутительные результаты с гемолизатами. Получены демонстративные результаты с тесто- и овариолизатами не только в области экспериментов с животными (преждевременное половое развитие, усиление носки яиц и проч.), но и с больными людьми и т. под. К сожалению в этих опытах пока обращено мало внимания на патолого-анатомическую сторону и на непосредственные изменения, происходящие в соответствующих органах.

Учение об органотаксисе возникло независимо от предыдущих двух воззрений (Миагава и Тушнова) из априорных соображений и опытов, касающихся сущности и механизма вакцинотерапии. При производстве туберкулинной реакции необходимо допустить, что весь (или почти весь) туберкулин, послуживший для инъекции, всасывается и устремляется в туберкулезные очаги, где и вызывает фокусную реакцию. Иначе непонятно, как такая например доза, как 0,001 *мг*, разбавленная пятью литрами крови, вызывает фокусную реакцию [соответствующее после вычисления разведение не вызывает даже реакции Пиркэ (Pirquet)]. Эксперименты относительно механизма вакцинотерапии говорят, что если соединить вакцину с каким-нибудь коллоидным цветным индикатором, например коллоидным железом или с trypanblau, или с кармином при впрыскивании вакцины под кожу в наиболее отдаленные от инфекционного очага места, через некоторое время после инъекции можно найти индикатор в месте скопления микробов или в гнезде инфекции, причем явление это оказывается специфичным. Очевидно родственность начал — инфекционного очага и впрыснутой вакцины создают условия взаимного таксиса. Это правило может быть вытекает и из учения анафилаксии, обусловливая такие явления, как идиосинкразию, и может быть даже некоторые явления отягченной наследственности, как например при туберкулезе. Если „родственность" инфекционного начала и соответствующей вакцины подчинены условию взаимного таксиса, то понятен следующий опыт. Берутся эмульсии из некоторых микробов, слегка окрашенных в какой-либо цвет (например эмульсия холерных микробов, окрашенных фуксином, тифозных, окрашенных синькой и дизентерийных, окрашенных в зеленый цвет). Смешивая микробы, получаем неопределенного цвета смесь. Сюда вставляются узкие капилляры, запаянные с одного конца, наполненные соответственно агглютинирующими сыворотками — холерной, тифозной и дизентерийной. Через некоторое время стояния в термостате жидкость в одном капилляре принимает красный, в другом — синий и в третьем — зеленый оттенок, соответственно возникающему химиотаксису. Такие опыты, как например опыты с оплодотворением яиц морских ежей, или опыты Пфеффера (Pfeffer) относительно механизма оплодотворения папоротников чрезвычайно подтверждают положение, что родственные начала испытывают друг к другу взаимный таксис. Так как клетки одноименных органов несомненно должны

быть родственны друг к другу, то и они должны испытывать взаимный таксис. Чтобы это доказать, Миллер произвел большое исследование, впрыскивая эмульсии из различных органов (мозг, печень, сердце, селезенка, testes), соединенные с различными цветными индикаторами, в полость брюшины или в кровь многочисленным животным, затем убивал их, вынимал органы, на замораживающем микротоме делал срезы и следил за отложениями краски — индикатора. Обнаружилась резкая разница в окраске, т. е. отложении индикаторов, по сравнению с контрольными животными, носящая специфический характер. Эта разница особенно демонстративна в таких органах, как мозг и сердце, где обычно индикаторы, впрыснутые без эмульсий органов (или с эмульсиями несоответствующих органов), не откладываются вовсе или откладываются в минимальных количествах. Чтобы избежать какой-либо субъективности и случайности Миллер произвел и химическое исследование, впрыскивая одинаковые количества коллоидного железа с эмульсией из соответствующих органов и определяя затем эти количества в органах химическим путем как способом экстракции, так и сжигая орган и производя поиски в золе путем количественного анализа (см. таблицу).

Реакция на железо

Экстракт из органов	Почки	Печень	Мозг	Селезенка
1. Контрольного животного	—	—	—	—
2. Животного, обработанного эмульсией из мозга + $K_4Fe_2CN_6$ . .	—	—	+	—
3. Животного, обработанного эмульсией из почек + $K_4Fe_2CN_6$	+	—	—	—

Количество железа

	Мозг	Печень
1. Нормальные органы . .	0,040	0,2
2. Органы животного, обработанные одним Fe . .	0,034	1,5
3. Органы животного, обработанные Fe + эмульсия из соответственных органов	0,15	3,5

Никольский, продолжая эту работу и впрыскивая раковым крысам в одних случаях trypanblau, в других — то же количество trypanblau в соединении с эмульсией из опухоли, получил резкую разницу в окраске опухоли в том и другом случаях: в первом опухоль слегка принимала синий цвет, во втором опухоль, особенно капсула, принимала резко темно-синий цвет.

Таким образом принцип органотаксиса можно считать установленным. Естественно, что не является абсурдной и мысль, соединивши какое-нибудь химиотерапевтическое вещество с эмульсией из органа, отложить его в желательном органе. Это отчасти сделал Миллер, соединяя эмульсию из органов с салициловым натром и определяя его количество в различных органах убитого затем животного. Эта же идея заложена в идее „химиовакцинотерапии", т. е. соединении вакцины с каким-либо химиотерапевтическим началом с целью концентрации начала в определенном месте, где сосредоточен инфекционный агент [Белоновский, Миллер, Калинин, Эрштейн Башкирцев, Рубель, Вальбум и др.], но вопрос представляется далеко не вполне разработанным, хотя и многообещающим.

Чем можно объяснить органотаксис? Быть может клетки органов потому испытывают таксис к экстрактам из себе подобных клеток, что им легче строить из этого материала свое тело, так как этот материал им более близок и легок для ассимиляции? Проф. Н. Н. Андреев (в личной беседе) приводит такой пример из мира неорганического: если взять смесь растворов двух солей и опустить туда кристалл одной соли, то он будет расти только за счет этой же соли, а не другой, ему чуждой. Во всяком случае вопросы органотаксиса, как и вопросы химиотаксиса, принадлежат еще к процессам мало выясненным и ждущим еще своих работников.

Нас чрезвычайно заинтересовали опыты проф. Тушнова вследствие ярких практических результатов. Поэтому по его способу А. С. Эрштейн[1] занялся детальной разработкой вопроса о получении специфических препаратов (лизатов) из самых различных органов и тканей и изучением их действия; попутно им был разработан и другой вопрос — о получении аналогичных препаратов из микробов (им уже получены бактериальные лизаты из гонококков и из стафилококков).

Для постановки наших нижеследующих опытов А. С. Эрштейном был приготовлен ряд лизатов (цитолизатов) из кожи, из легких, печени и тестикул. Основой приготовления был главным образом принцип проф. Тушнова, т. е. гидролиз органа при помощи соответствующих ферментов до определенной, для данного органа, стадии распада белка, и при особой химической его обработке, быстрое высушивание его, превращение в порошок и последующее разведение и введение парэнтерально. Но к этим лизатам были присоединены в качестве индикаторов — к одним — trypanblau, к другим — кармин, чтобы объективно убедиться в валентности и специфичности этих лизатов.

[1] А. С. Эрштейн для изучения методики проф. Тушнова провел продолжительное время в научной работе в его лаборатории (в Казани).

Опыты с лизатом кожи (дермолизатом)

Дермолизат получен д-ром А. С. Эрштейном из наиболее деятельных высокомолекулярных продуктов распада клеточного белка тканей кожи молодого животного в виде солевого раствора. Полученный препарат затем высушен, сделано разведение сухого порошка 1 : 500. Такой же лизат приготовлен в разведении 1 : 250 плюс равное количество 1% раствора trypanblau, т. е. в общем получено разведение лизата тоже 1 : 500, наконец взят 1% раствор trypanblau без соединения с дермолизатом.

Для опыта взят нормальный двухмесячный щенок.

I. Интракутанно 17 июля сделано 5 инъекций чистого лизата кожи (без соединения с краской). Получилось приблизительно такое

○ ○
○ ○
○

расположение уколов.

II. Одновременно в другой участок кожи той же собаке введен лизат кожи с коллоидной краской trypanblau (см. выше), в том же количестве и при том же расположении инъекции.

III. В третий участок кожи в качестве контроля введена одна коллоидная краска, т. е. 1% раствор trypanblau без лизата, также в том же количестве и при том же расположении инъекций.

18 июля на участке кожи, куда введен лизат с краской, очень интенсивное окрашивание кожи в виде интенсивных темно-синих пятен на местах всех уколов (см. рис. 1а). На участке же, куда введена одна краска (без лизата), окрашивание значительно более бледное, в виде бледно-голубых равномерно окрашенных пятен. Состояние здоровья собаки удовлетворительное.

23 июля. Окрашивание на месте введения одной краски почти совершенно исчезло (см. рис. 1b). На месте же введения краски с лизатом окрашивание продолжает держаться в виде тех же резко окрашенных темносиних пятен на местах уколов (см. рис. 1а).

24 июля. В свободный участок кожи введен в качестве второго контроля лизат печени (гепатолизат), полученный д-ром Эрштейном из печени собаки, также с trypanblau [то же процентное соотношение, что и в предыдущем опыте интракутанно, в 5 участков расположение и количество такое же, как в предыдущем опыте].

25 и 26 июля. Окрашивание стало значительно бледнее, соответствуя предыдущему контрольному опыту, участок же, где расположены инъекции лизата кожи с краской, по прежнему интенсивно окрашен на местах всех уколов.

29 июля. Окрашивание от лизата печени с trypanblau совершенно исчезло (как исчезло еще 24 июля окрашивание на месте введения одной краски) (см. рис. 1).

31 июля. На том участке кожи, куда введен чистый лизат кожи без краски, появились синие пятна (см. рис. 1с). Таким образом,

Рис 1

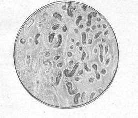




Рис. 2.



Рис. 3.

очевидно благодаря предыдущему введению дермолизата в данный участок, здесь образовался специфический очаг, куда ушел в силу сенсибилизации (органотаксиса), дермолизат из соседнего участка кожи, куда он был введен в соединении с краской, и увлек за собой некоторое количество соединенной с ним краски. Это окрашивание держится интенсивно еще 8 августа, равно как и окрашивание участка, куда введен дермолизат с краской [1]. Инъекция лизата кожи повторялась для проверки результатов на собаке несколько раз.

11 сентября сделана (прив.-доц. Земаном) биопсия на 7 различных участков кожи, а именно: а) из нормальной кожи, б) из участка, куда вводился лизат кожи с trypanblau, в) из участка, куда вводился неокрашенный дермолизат, г) из участка, куда вводилась только trypanblau, д) из участка, куда вводился гепатолизат с trypanblau.

Краткий результат патолого-гистологического обследования (прив.-доц. Земан): а) (нормальная кожа): сосочки очень слабо выражены; мальпигиев слой имеет 2—3 слоя клеток; б) (дермолизат + trypanblau): очень сильное воспаление кожи подострого характера с большими инфильтратами лимфоцитарного и полибластического характера и меньшим количеством полинуклеаров. Значительное утолщение мальпигиева слоя (4—5 слоев клеток). Очень значительное отложение trypanblau в полибластах; в) (неокрашенный дермолизат): следы мелко клеточного инфильтрата; в гистиоцитах встречается trypanblau; г) (только trypanblau): незначительное скопление лейкоцитов и лимфоцитов в сосочковом слое. Отечность. Trypanblau почти не виден; д) гепатолизат + trypanblau): некоторое утолщение эпидермиса. Поверхностный инфильтрат лейкоцитов и лимфоцитов непосредственно под эпидермисом. Краски нет. Эпикриз (прив.-доц. Земан): „наибольшая степень воспаления и отложения trypanblau наблюдается в случае введения лизата кожи в соединении с trypanblau. Отсутствие подобного сильного воспаления и отложения краски на месте введения лизата печени с trypanblau и на месте введения одной краски заставляет думать о специфическом воздействии дермолизата на кожу".

После биопсии инъекций дермолизата не производилось, поэтому интересно познакомиться с результатами исследования, полученными после смерти собаки [(убита 25 ноября, т. е. спустя 45 дней после биопсии (данные обработаны также прив.-доц. Земаном)]. В эпидермисе нормальной кожи обнаружено значительное количество бурого пигмента, равно как и в папиллярном слое кожи, где он располагается в хроматофарах. В собственно corium'е обнаруживаются значительные лимфоцитарные инфильтраты вокруг сосудов, достигающих местами крупных фолликул. В рыхлой подкожной клетчатке на гра-

[1] Этот переход краски, после инъекции окрашенного дермолизата на места инъекции неокрашенного, мы могли несколько раз наблюдать и впоследствии.

нице с мышечным слоем рассеяно большое количество набитых trypanblau гистиоцитов. В эпидермисе участка, куда введен лизат кожи + trypanblau, количество содержащих краску гистиоцитов больше, чем в контрольных участках (см. раньше), в остальном то же строение, которое было обнаружено после биопсии. В препарате из участка, куда вводился чистый, неокрашенный дермолизат, количество trypanblau, проникшего сюда из соседнего окрашенного участка (см. опыты от 31 июля — 8 августа) больше, чем в контрольном препарате, но меньше, чем в участках, куда был инъецирован демолизат + trypanblau. Краска локализируется, как и раньше, в гистиоцитах. В тех участках, куда был введен один trypanblau, краски нет, равно как нет ее и в участках, куда был введен гепатолизат + trypanblau.

Поиски прижизненного отложения trypanblau в других органах — легких, селезенке, печени, яичках — указали или на полное отсутствие краски (легкое, яичко) или на чрезвычайно бедное отложение ее изредка в гистиоцитах.

Таким образом опыты с дермолизатом убеждают с несомненностью в его специфичности.

Опыты с лизатом из яичек (тестолизатом)

Чтобы еще убедительнее выяснить вопрос о специфичности, этой же самой собаке впрыскивался еще другой лизат, именно лизат из тестикул (тестолизат), приготовленный д-ром А. С. Эрштейном по способу проф. Тушнова, но в соединении с литиевым кармином. Всего между 17 августа и 23 ноября было произведено 15 инъекций, начиная с 0,25 и до 8 *см*³ лизата. Всего введено 41,5 *см*³ тестолизата с таким же количеством раствора литиевого кармина. Инъекции производились поочередно в мышцы бедра и мышцы ягодичной области. Так как следующий опыт был произведен на щенке — сверстнике, одного помета с этим, то можно было до некоторой степени следить и за разницей в общем развитии собак. Уже через месяц после начала инъекций щенок значительно опередил в росте товарища, общий habitus изменился: собака стала задорнее, появилось стремление грызться. 15 октября отмечено явное увеличение testes. 26 октября — частые эрекции. 8 ноября яички увеличились почти в полтора раза, стали тверже на ощупь. 23 ноября — величина и твердость яичек значительно увеличились. 25 ноября собака убита.

Патолого-анатомическая картина (прив.-доц. Земан). Даже при осмотре паренхимы яичка невооруженным глазом она розоватого цвета. В яичке имеются участки некроза. Весьма нередки кровоизлияния. В срезах (см. рис. 2) огромное количество макрофагов, витально окрашенных, набитых зернами кармина. Местами видна железистая структура канальцев, ярко, но диффузно вместе с ядром окрашенных в розовый цвет. Весьма значительное отложение глыбок кармина в рассеянных в паренхиме гистиоцитах. Имеются участки некроза, окруженные массой полинуклеаров и макрофагов, содержа-

щих кармин. Далее, в периферии ткани, окружающей канальцы, значительная пролиферация фибробластов и эндотелия капилляров.

Отложения кармина в других органах (легкое, печень, почки) или не встречаются, или встречаются в ничтожных количествах.

Результаты опыта можно истолковать следующим образом. Тестолизат, впрыснутый многократно в возрастающих дозах, заходящих за пределы стимулирующего действия, вызвал специфическое сильное раздражение сенсибилизированной ткани яичка, выразившееся в местном остром воспалении с частичным некрозом. Сенсибилизированный участок послужил местом скопления, в силу адсорбции, циркулирующего в организме раствора кармина, благодаря чему появилось явление интенсивной витальной окраски в клеточных элементах (гистиоциты) сенсибилизированного очага. Отсутствие общих явлений прижизненной окраски, быть может, можно объяснить низкой концентрацией кармина в крови.

Таким образом кармин послужил индикатом специфической тканевой сенсибилизации — органотаксиса. Вопрос о том, как проникает кармин, в состоянии ли тесной органической связи с тестолизатом или он только вторично адсорбировался сенсибилизированной лизатом тканью яичка, остается открытым, так как разрешить этот вопрос на основании морфологических данных не представляется возможным.

Опыты с лизатом печени (гепатолизатом) и лизатом легких (пульмонолизатом)

В последних опытах мы вводили щенку (брату и однопометнику предыдущего щенка) совместно два лизата: лизат печени и лизат легких, полученные д-ром А. С. Эрштейном по методу несколько видоизмененному в сравнении с предыдущими: лизат печени вводился в соединении с эмульсией кармина, лизат легких в соединении с раствором trypanblau. Инъекции производились 8 раз в дозах от 0,25 *см*³ до 2,5 *см*³ лизата + такое же количество цветного индикатора внутримышечно. Всего на продолжении 60 дней введено по 6 *см*³ лизатов, в разведении от 1:500 до 1:125. После первых же введений отмечено, что собака стала нередко чихать и кашлять. 20 октября собака убита и органы взяты для исследования. Легкие, даже при осмотре невооруженным глазом, участками окрашены в синий цвет. В срезах (см. рис. 3) ткань легких участками диффузно и интенсивно окрашена в синий цвет. Краска преимущественно в перегородках альвеол. В просвете мелких бронхов и в ткани легких замечаются ясные следы местного раздражения, инфильтрация лейкоцитами и экссудат.

Присутствия синей краски в других органах не обнаружено. В печени обнаружены ясные следы кармина, в виде расположенных интракапиллярно зерен [1]. В других органах никаких следов кармина не найдено. Таким образом в этих опытах также чрезвычайно рельефно, как и в предыдущих, обнаружилась специфичность лизатов.

[1] Кармин впрыскивался в виде эмульсии (а не раствора).

Лизат печени дал менее интенсивное отложение кармина, но надо принять во внимание, что кармин вводился в виде эмульсии (а не в виде раствора, как в предыдущих опытах с тестолизатом).

* * *

Таким образом приведенные опыты выявляют и подтверждают идею органотаксиса и параллельные идеи „прямого действия" проф. Миагава и идеи гистолизатов проф. Тушнова. Эти опыты позволяют думать, что основа специфического действия на клетку базируется на специфическом родстве между специфическим антигеном и клеткой. Но от нас еще совершенно скрыт механизм этого действия, его закономерности, вся динамика процесса.

Приведенные опыты для решения всей этой проблемы совершенно недостаточны. Для этого необходимы дальнейшие эксперименты.

Поступило в редакцию
29 декабря 1930 г.

ЛИТЕРАТУРА.

Башкирцев. *Ztschr. f. Urol.* **23**. H. 2, 1929. *Венерология и дерматология* 1929.— Белоновский и Миллер. *Ann. Inst. Past.* 1928. — Guyer. *Journ. of exp. zool.* № 25. 1922. — Ishii. Reports from the Govern. inst. for infect. diseases of Tokio 1926.— Калинин. *Журн. для усов. врач.* № 11, 1925. — Kimura. Reports from the Govern. inst. for inf. diseases of Tokio. 1923, 1925 и 1927. — Kodama. *Ibidem.* 1926. — Kohler. *Zbl. f. Gynecol.* № 44. 1924. — Miyagawa. Reports from the Govern. inst. for infect. diseases of Tokio 1, 1922, 2, 1927. — Miyagawa, Murai и Terada. *Ibidem.* — Miyagawa u. Wada. *Ibidem.* 4, 1925, 5, 1926. — Miyagawa, Kimura, Murai u. Terada *Ibidem.* 2, 1927. — Murai. *Ibidem* 1, 1822, 2, 1927. — Миллер. *Journ. of immunol.* 1926. — Овчинников. *Журн. Бакт. ин-та. Наркомзд. Т. С. С. Р.* 1927—28 и 1930. — Okuno. Reports from the Govern. instit. for infect. diseases of Tokio 5, 1926.— Ono. *Ibidem* 2. 1927. — Рубель. *Ztschr. f. Kinderheilk.* **46**. H. 3, 1928. — Schibata. Reports from the Govern. inst. infect. diseases of Tokio 5, 1926. — Сайкович. (дисс.), 1927. – Сырнев. Цит. по Тушнову. — Terrada. Reports from the Govern. instit. for infect. diseases of Tokio 5, 1926. — Тушнов. *Каз. мед. журн.* № 2—3. 1928. Сборник трудов Казанск. института для усоверш. врачей, посвящен. проф. Р. А. Лурия, **1**. — Wada. Reports from the Govern. inst. for infect. diseases of Tokio, 4, 1925,—5, 1926. — Walbum. *Seuchenbekämpfung* № 5—6. 1926.

L'ACTION SPÉCIFIQUE SUR LA CELLULE

Par *G. Bélonovsky* et *A. Erstein*

(Institut bactériologique au nom de Pasteur à Léningrad) Dedié à la mémoire du membre de l'Académie

D. Zabolotny

Le travail avait pour but de vérifier et d'approfondir les données relatives à l'organataxie (Bélonovsky et Miller), la théorie de l'action directe du Miyagawa et la conception du Touchnov sur

les poisons cellulaires naturels. D'après la méthode de ce dernier, l'un des auteurs (A. Erstein) préparait der lysats (histolysats) de différents organes et tissus et y ajoutait en qualité d'indicateur une couleur colloïdale — le bleu de trypan ou le carmin. On étudia les lysats de la peau, du foie, des poumons et des testicules. Les lysats manifestaient une action spécifique — les couleurs ne furent déposées que dans les organes d'où le lysat provenait. Les expériences avec l'injection simultanée de plusieurs lysats sont les plus démonstratives comme, par exemple, du lysat des poumons coloré en bleu par le bleu de trypan et du lysat des testicules coloré en rouge avec le carmin. Les couleurs sont déposées — le bleu dans les poumons, le rouge — dans les testicules. En présence de grandes doses, on observait une forte réaction spécifique locale jusqu'à la nécrose (en présence de petites doses l'irritation spécifique ne dépasse pas les limites de l'action stimulante).

К фармакологии мышьяка

А. И. Кузнецов

(Из отдела экспериментальной фармакологии Гос. института экспериментальной медицины)

Сообщение IV

Действие мышьяка на функцию изолированного надпочечника.

В предыдущих сообщениях [Кузнецов (2, 3, 5)] мною приведены данные опытов о действии мышьяка на адреналиновую реакцию кровяного давления, на возбудимость симпатических окончаний в третьем веке (кошки) и на адреналиновую реакцию периферических сосудов. Эти опыты показывают, что мышьяк надо считать симпатикотропным ядом. Сродство его к симпатической нервной системе проявляется различно в зависимости от дозы: малые дозы мышьяка возбуждают и повышают возбудимость окончаний этой системы, большие дозы ведут к их парезу. Вследствие этого действия, как показали мои опыты с малыми дозами, происходит повышение адреналинового кровяного давления и возбудимости окончаний n. sympathici в третьем веке и усиление адреналинового действия на периферических сосудах. После больших доз мышьяка адреналиновая реакция давления и сосудов понижается (при сохранении реакции на мышечный яд $BaCl_2$), раздражение n. splanchnici не повышает кровяного давления, сосуды изолированной селезенки (взятой у отравленных мышьяком животных) согласно опытам Стефановича весьма слабо реагируют на симпатический яд — адреналин, между тем как чувствительность их к мышечным ядам ($BaCl_2$ и coffein) остается нормальной; наконец раздражение головного конца n. sympathici на шее не оказывает ника-